**Thiết kế phân phối thuốc Dexamethasone nhắm mục tiêu đến ruột già:**

**Công thức hóa và đặc trưng hóa in vitro của các phân tán rắn**

**TÓM TẮT**

Phân phối thuốc nhắm mục tiêu đến ruột già tiếp tục thu hút sự chú ý ngày càng tăng về triển vọng của nó trong điều trị bệnh viêm ruột (IBD). Nghiên cứu này nhằm phát triển và đánh giá in vitro các phân tán rắn dexamethasone (DEX-SDs) nhắm mục tiêu đến ruột già để giảm tiếp xúc toàn thân của nó. Điều này cuối cùng sẽ cải thiện hiệu quả điều trị của DEX đồng thời giảm thiểu tác dụng phụ của nó. Các công thức DEX-SD khác nhau đã được chuẩn bị bằng cách sử dụng Eudragit S100 (EU S100) và kết hợp hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) và EU S100 để điều chỉnh cấu hình giải phóng thuốc phù hợp cho việc phân phối đến ruột già. Các công thức được chế tạo đã được đặc trưng hóa rộng rãi thông qua Quang phổ hồng ngoại chuyển đổi Fourier phản xạ toàn phần suy giảm (ATR-FTIR), nhiệt lượng kế quét vi sai (DSC), nhiễu xạ tia X bột (PXRD) và kính hiển vi ánh sáng phân cực (PLM). Các kỹ thuật đặc trưng khác nhau cho thấy mạnh mẽ việc chuẩn bị các phân tán rắn loại dung dịch rắn của DEX với các polyme khác (DEX-SDs). Ngoài ra, sự hòa tan in vitro của DEX-SDs đã được đánh giá bằng cách sử dụng hai môi trường hòa tan (pH 1.2 và 7.4). Sự giải phóng in vitro của DEX-SDs là thấp trong môi trường axit và cao hơn và kéo dài trong môi trường kiềm, dẫn đến kết luận rằng các DEX-SD được phát triển có thể đại diện cho một công nghệ hiệu quả có thể vượt qua những thách thức liên quan đến độ hòa tan và sinh khả dụng kém của thuốc.

**1. Giới thiệu**

Các bệnh mãn tính, bao gồm bệnh Crohn và bệnh viêm ruột (IBD), được đặc trưng bởi viêm ruột. Tỷ lệ mắc IBD ở các quốc gia phương Tây là 0,3% vào năm 2017, được coi là tỷ lệ cao nhất. Ngoài ra, người ta cho thấy tỷ lệ mắc bệnh này đang tăng hàng năm trên toàn thế giới. IBD hiện đang được điều trị bằng phân phối thuốc toàn thân, có thể dẫn đến tác dụng phụ và giảm hiệu quả do tiếp xúc thuốc ruột kém. Để giải quyết những vấn đề này, cần phải phát triển các phương pháp điều trị hiệu quả và có mục tiêu hơn.

Một số công thức có sẵn trên thị trường chứa corticosteroid và thuốc điều chỉnh miễn dịch đã được sử dụng để điều trị IBD. Corticosteroid (CSs) bao gồm cortisone, prednisone, budesonide, dexamethasone (DEX) và methylprednisolone được sử dụng để điều trị bệnh nhân IBD. Chúng có tác dụng chống viêm mạnh mẽ và rất hiệu quả.

**Mục đích của nghiên cứu hiện tại là giải quyết các vấn đề liên quan đến việc phân phối DEX truyền thống, đặc biệt là khả dụng sinh học hạn chế và tác dụng phụ liên quan đến tiếp xúc toàn thân. Dexamethasone (DEX) là một corticosteroid mạnh với khả dụng sinh học đường uống khoảng 70% [8]. Thuốc hoạt động bằng cách giảm viêm trong đường tiêu hóa và ức chế hệ thống miễn dịch. Thuốc thường được uống dưới dạng viên nén; liều lượng thay đổi tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng.** DEX có nhiều tác dụng phụ như mụn trứng cá và suy thượng thận; thay đổi thị giác có thể xảy ra do tăng đường huyết do steroid, loãng xương và huyết áp cao. Ngoài ra, DEX có thể gây suy giảm miễn dịch. Vì nó ức chế sự tăng sinh và phân hóa tế bào T bằng cách ức chế con đường đồng kích thích CD28.

**Các phân tán rắn (SDs) là các hệ thống phân phối thuốc kết hợp thuốc vào một chất mang polymer để cải thiện các tính chất vật lý và sinh dược của nó. Một trong những tên thương hiệu nổi tiếng cho itraconazole và valsartan là Sporanox® và Entresto®, tương ứng, là một ví dụ về các loại thuốc được phê duyệt sử dụng công nghệ phân tán rắn (SD). Các công thức được phê duyệt này không chỉ làm nổi bật cách các công nghệ dược phẩm tiên tiến có thể vượt qua những thách thức liên quan đến độ hòa tan và khả dụng sinh học kém mà còn đảm bảo hiệu quả điều trị nhất quán hơn và tuân thủ tốt hơn của bệnh nhân. Trong các SD nhắm mục tiêu đến ruột già, thuốc được kết hợp vào một ma trận polymer cùng với một tác nhân nhắm mục tiêu đặc hiệu cho ruột già. Theo truyền thống, các phân tán rắn có thể sử dụng ma trận polymer tinh thể hoặc vô định hình. Tuy nhiên, các nghiên cứu rộng rãi đã xác nhận rằng khả năng hòa tan của thuốc trong các chất mang polymer tinh thể là hạn chế và thuật ngữ "phân tán rắn" gần đây đã được chính thức hóa hơn để chỉ độc quyền các hệ thống trong đó thuốc được duy trì ở trạng thái vô định hình bên trong ma trận chất mang. Polyvinyl pyrrolidine (PVP), Eudragit S100 (EU S100) và hydroxymethyl cellulose-AS (HPMC-AS) là các ví dụ về chất mang polymer vô định hình thường được sử dụng trong các phân tán rắn.**

**Nghiên cứu này nhằm phát triển và đánh giá in vitro các phân tán rắn dexamethasone (DEX-SDs) nhắm mục tiêu đến ruột già để giảm tiếp xúc toàn thân và giảm thiểu tác dụng phụ của DEX. Các công thức DEX-SD được thiết kế để chống lại sự thoái hóa trong dạ dày và ruột non và chỉ giải phóng thuốc trong ruột già bằng cách sử dụng một polyme nhạy cảm với pH như Eudragit S100. Việc bổ sung Eudragit® S 100 vào công thức mang lại nhiều lợi thế do tính tương thích sinh học tuyệt vời và phù hợp cho các ứng dụng phân phối thuốc nhắm mục tiêu đến ruột già. Phương pháp này nhằm tăng cường nồng độ DEX tại chỗ trong ruột già đồng thời giảm tiếp xúc toàn thân của nó, cải thiện hiệu quả điều trị và giảm thiểu tác dụng phụ của DEX như rối loạn nội tiết, tăng cân, thay đổi tâm trạng và trong trường hợp mãn tính, hội chứng Cushing. Tuy nhiên, cũng có một số thách thức liên quan đến việc sử dụng SD nhắm mục tiêu đến ruột già. Ví dụ, sự ổn định của SD theo thời gian và trong các điều kiện lưu trữ khác nhau là một nguyên nhân đáng lo ngại. Nên điều tra kỹ lưỡng, đặc biệt trong trường hợp công thức SD chỉ được ổn định động học (thông qua bất động hóa thuốc), trái ngược với các phân tán rắn được ổn định nhiệt động lực học (các hệ thống trong đó thuốc được phân tán phân tử và liên kết chặt chẽ với chất mang polymer).**

**DEX-SDs đã được đặc trưng hóa về hiệu suất tải thuốc và năng suất, quang phổ hồng ngoại chuyển đổi Fourier (FTIR), nhiệt lượng kế quét vi sai (DSC), nhiễu xạ tia X bột (PXRD), kính hiển vi ánh sáng phân cực (PLM), độ hòa tan, hòa tan và cơ chế giải phóng thuốc. Kết quả của nghiên cứu này có thể có tiềm năng cung cấp một phương pháp điều trị mới và hiệu quả cho IBD và nâng cao hiểu biết của chúng ta về việc sử dụng các phân tán rắn để phân phối thuốc có mục tiêu.**

Người viết bài: Ths. Trịnh Thị Loan

Người duyệt bài: Ths. Nguyễn Thị Thùy Trang

Nguồn báo:

<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S2405-8440%2824%2910243-5>